

Respuestas inmunes humorales y celulares duraderas 8 meses después de la vacunación con Ad26.COV2.S

Dan H. Barouch, M.D., Ph.D. Kathryn E. Stephenson, M.D., M.P.H. Beth Israel Deaconess Medical Center Boston, MA.

Jerald Sadoff, M.D. Janssen Vaccines and Prevention Leiden, the Netherlands.

Jingyou Yu, Ph.D. Aiquan Chang, M.S. Makda Gebre, M.S. Katherine McMahan, B.S. Jinyan Liu, Ph.D.

Abishek Chandrashekar, M.S. Shivani Patel, B.S. Beth Israel Deaconess Medical Center Boston, MA.

Mathieu Le Gars, Ph.D. Anne M. de Groot, Ph.D. Janssen Vaccines and Prevention Leiden, the Netherlands.

Dirk Heerwegh, Ph.D. Frank Struyf, M.D. Janssen Research and Development Beerse, Belgium.

Macaya Douoguih, M.D. Johan van Hoof, M.D. Hanneke Schuitemaker, Ph.D. Janssen Vaccines and Prevention Leiden, the Netherlands.

NEJM, DOI: [10.1056/NEJMc2108829](https://doi.org/10.1056/NEJMc2108829), 14 de julio, 2021

Los datos provisionales sobre la inmunogenicidad y eficacia de la vacuna Ad26.COV2.S (Johnson & Johnson – Janssen) contra en Covid-19 se han informado recientemente.¹⁻³ Describimos aquí la durabilidad de 8 meses de las respuestas inmunes humorales y celulares en 20 participantes que recibieron la vacuna Ad26.COV2.S en 1 o 2 dosis (ya sea 5×10^{10} partículas virales o 10^{11} partículas virales), y en 5 participantes que recibieron placebo.² Evaluamos las respuestas de anticuerpos y de células T el día 239, que fue 8 meses después el régimen de vacuna de una sola inyección (en 10 participantes) o 6 meses después de la vacuna del régimen de 2 inyecciones (en 10 participantes), aunque el actual estudio no tenía el poder de comparar los 2 regímenes.³ También informamos las respuestas de anticuerpos neutralizantes contra la cepa parental WA1 / 2020 del SARS-CoV-2, así como contra las variantes del SARS-CoV-2 D614G, B.1.1.7 (alfa), B.1.617.1 (kappa), B.1.617.2 (delta), P.1 (gamma), B.1.429 (épsilon), y B.1.351 (beta).

Se detectaron respuestas de anticuerpos en todos los receptores de las vacunas el día 239 (**Figura 1A, paneles superiores**). La mediana del título de anticuerpos de unión contra el dominio de unión al receptor WA1 / 2020 fue 645 en día 29, 1772 el día 57, 1962 el día 71, y 1306 el día 239. La mediana del título de anticuerpos neutralizantes del pseudovirus WA1 / 2020 fue 272 el día 29, 169 el día 57, 340 el día 71 y 192 el día 239; los títulos fueron similares cuando los análisis fueron restringidos a los participantes que habían recibido el régimen de vacuna de una sola inyección (**Figura S1** en el **Suplementario Apéndice**, disponible con el texto completo de esta carta en NEJM.org).

Tres receptores de la vacuna tuvieron un fuerte aumento en las respuestas de anticuerpos durante este período de tiempo: 1 destinatario tuvo una infección irruptiva por SARS-CoV-2 que fue mínimamente sintomática, y 2 recibieron una vacuna de ARN (ARNm). Después de la exclusión de estos 3 participantes, las respuestas de anticuerpos fueron relativamente estables durante el período de 8 meses, con una reducción en la mediana del título de anticuerpos neutralizantes por un factor de 1.8 entre la respuesta máxima en día 71 y el momento para evaluar la durabilidad el día 239.

El día 29, la mediana del título de anticuerpos neutralizantes frente a la variante B.1.351 fue menor en un factor de 13 que la respuesta contra la cepa parenteral WA1 / 2020; sin embargo, para el día 239, la diferencia de ese factor había disminuido a 3 (**Figura 1B**). Después la

exclusión de los 3 participantes antes mencionados, los destinatarios de la vacuna que recibieron el régimen de una dosis única tenían una mediana del título de anticuerpos neutralizantes de 184 contra la cepa parental WA1 / 2020 parental, 158 contra la variante D614G, 147 contra la variante B.1.1.7, 171 contra la B.1.617.1 variante, 107 contra la variante B.1.617.2, 129 contra la variante P.1, 87 contra la variante B.1.429, y 62 contra la variante B.1.351 en día 239 (**Figura 1C** y **Tabla S1**). Estos datos sugirieron una expansión de la amplitud de los anticuerpos neutralizantes asociada con una mejor cobertura de las variantes del SARS-CoV-2 a lo largo del tiempo, incluido un aumento de los títulos de anticuerpos neutralizantes contra estas variantes de preocupación.

Se evaluaron por ensayos de tinción de citoquinas intracelulares las respuestas de interferón-y de células T CD8 + y CD4 + específicas de la espiga, y también mostraron durabilidad y estabilidad durante este período de tiempo (**Figura 1A**, paneles inferiores). La mediana de la respuesta de las células T CD8 + fue 0.0545% el día 57, 0.0554% el día 85, y 0,0734% el día 239; la mediana de células T CD4 + las respuestas fueron 0.0435%, 0.0322% y 0.0176%, respectivamente.

Estos datos muestran que la vacuna Ad26.COVS.2 provocó respuestas inmunes humorales y celulares duraderas, con disminuciones mínimas para al menos 8 meses después de la vacunación. Además, observamos una expansión de la amplitud de los anticuerpos neutralizantes contra las variantes del SARS-CoV-2 en este período de tiempo, incluso contra las más transmisibles B.1.617.2, y las variantes parcialmente resistentes a la neutralización B.1.351 y P.1, lo que sugiere la maduración de las respuestas de las células B incluso sin más refuerzos. La durabilidad de las respuestas inmunes provocadas por la vacuna Ad26.COVS.2 fue consistente con la durabilidad recientemente informados para una vacuna contra el Zika basada en Ad26.⁴ Las respuestas de anticuerpos longitudinales de las vacunas Covid-19 basadas en ARNm también se han notificado vacunas durante 6 meses, pero con diferentes cinéticas de títulos decrecientes.⁵

La durabilidad de las respuestas inmunes humorales y celulares 8 meses después de la vacunación con Ad26.COVS.2, con una mayor respuesta de anticuerpos neutralizantes a las variantes del SARS-CoV-2 a lo largo del tiempo, incluyendo después de la vacunación de una sola inyección, apoya el uso de la vacuna Ad26.COVS.2 para combatir la pandemia mundial del Covid-19.

Figura 1 (página opuesta). Respuestas inmunitarias humorales y celulares después de la vacunación con Ad26.COV2.S.

El **panel A** muestra títulos de anticuerpos de unión contra el dominio de unión al receptor (RBD) de la cepa parental WA1 / 2020 del SARS-CoV-2 mediante ELISA, ensayos de anticuerpos neutralizantes de pseudovirus y ensayos de tinción de citocinas intracelulares que muestran las respuestas de las células T CD8 + y CD4 + en los días 29, 57, 71 u 85 y 239. Los participantes recibieron la vacuna Ad26.COV2.S en 1 o 2 dosis de 10^{11} partículas virales (vp) o 5×10^{10} vp. Las flechas rojas indican un receptor de la vacuna que tuvo una infección irruptiva por SARS-CoV-2 (que había recibido una dosis única de 1011 vp) y 2 receptores que también habían recibido una vacuna de ARN mensajero (que había recibido dos dosis de 5×10^{10} vp) entre los días 71 y 239. La línea horizontal discontinua indica el límite inferior de cuantificación.

El **panel B** muestra los títulos de anticuerpos neutralizantes de pseudovirus contra la cepa parental WA1 / 2020, así como las variantes del SARS-CoV-2 D614G, B.1.1.7 (alfa), B.1.617.1 (kappa), B.1.617.2 (delta), P.1 (gamma), B.1.429 (épsilon) y B.1.351 (beta) los días 29 y 239.

El **panel C** muestra los títulos de anticuerpos neutralizantes de pseudovirus en el día 239 después de la vacunación con Ad26.COV2.S, después de la exclusión de los 3 participantes mencionados anteriormente (a la izquierda) y después de la restricción del análisis a los participantes que recibieron una dosis única de Ad26.COV2.S (a la derecha).

En los **paneles B y C**, la barra roja horizontal indica la respuesta mediana. Para la vacuna de dos dosis, las inmunizaciones se administraron los días 1 y 57.

REFERENCIAS

1. Sadoff J, Gray G, Vandebosch A, et al. Safety and efficacy of single-dose Ad26.COV2.S vaccine against Covid-19. *N Engl J Med* 2021; 384: 2187-201.
2. Stephenson KE, Le Gars M, Sadoff J, et al. Immunogenicity of the Ad26.COV2.S vaccine for COVID-19. *JAMA* 2021; 325: 1535-44.
3. Sadoff J, Le Gars M, Shukarev G, et al. Interim results of a phase 1–2a trial of Ad26.COV2.S Covid-19 vaccine. *N Engl J Med* 2021; 384: 1824-35.
4. Salisch NC, Stephenson KE, Williams K, et al. A doubleblind, randomized, placebo-controlled phase 1 study of Ad26. ZIKV.001, an Ad26-vectored anti-Zika virus vaccine. *Ann Intern Med* 2021; 174: 585-94.
5. Doria-Rose N, Suthar MS, Makowski M, et al. Antibody persistence through 6 months after the second dose of mRNA-1273 vaccine for Covid-19. *N Engl J Med* 2021; 384: 2259-61.

Traducción: Ramiro Heredia (ramiroherediamd@gmail.com)